



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

Implicación de la proteína CagA de *Helicobacter pylori* en el cáncer gástrico

Autor: Alberto Muñoz Casado

Tutor: Gloria Molero Martín-Portugués

Convocatoria: Junio 2017

ÍNDICE

1. RESUMEN

2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

2.1. Microbiología

2.2. Epidemiología

2.3. Patología y patogenia

2.4. Consecuencias clínicas

2.5. Diagnóstico

2.6. Tratamiento

3. OBJETIVOS

4. METODOLOGÍA

5. RESULTADOS Y DISCUSIONES

5.1. Polimorfismos de la secuencia de EPIYA y su implicación en la unión con la proteína SHP2

5.2. Implicación del polimorfismo de CM en la unión con PAR1

5.3. Desregulación de la vía Wnt/ β -catenin mediada por CagA

5.4. Activación de la vía PI3/Akt mediada por CagA

5.5. Papel de CagA en otras vías de señalización oncogénicas

5.6. CagA disminuye las vías supresoras de tumores

5.7. Inducción de espermina oxidasa mediada por CagA

6. CONCLUSIONES

7. BIBLIOGRAFÍA

1-RESUMEN

Helicobacter pylori es un bacilo gramnegativo que coloniza el epitelio gástrico del huésped al que infecta. La infección con este microorganismo se ha relacionado con una multitud de patologías gástricas como pueden ser úlceras duodenales o la patología en la que se centra este trabajo que es el cáncer gástrico.

Helicobacter pylori puede contener o no una proteína secretada por el sistema de secreción tipo IV denominada CagA. Esta proteína es la responsable de gran parte del daño gástrico que produce la bacteria. La infección con cepas CagA+ se ha relacionado con un aumento en la probabilidad de padecer cáncer gástrico. CagA mediante distintos mecanismos que se abordan en este trabajo, es capaz de desregular ciertas vías implicadas en la tumorigénesis causando así una proliferación celular descontrolada. Además se le implica en la desregulación del equilibrio entre genes supresores de tumores y oncogenes causando así la proliferación de tumores. Todas estas interferencias causadas por cepas CagA+ de *Helicobacter pylori*, inducen al proceso de la tumorigénesis. Por tanto estudiaremos los diferentes mecanismos por los que *Helicobacter pylori* es capaz de propiciar que el huésped sufra un proceso neoplásico.

2-INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Helicobacter pylori se aisló por primera vez en 1982. Este bacilo móvil, curvado y gramnegativo se localiza en el epitelio mucoso gástrico y, en ocasiones, en el epitelio mucoso duodenal o esofágico. [10]

2.1. MICROBIOLOGÍA

Estos microorganismos son bacilos pequeños (0,5-1,0 μM de ancho por 2,5-4,0 μM de largo), curvos, microaerófilos y gramnegativos. Las células de *Helicobacter pylori* son móviles, con un rápido movimiento en espiral, y poseen múltiples flagelos polares fundamentales para su movilidad, que están recubiertos por una vaina de estructura lipídica, que protege a los flagelos frente a la degradación en medio ácido. [10], [12]

Una característica destacada de este patógeno es la producción de ureasa. La ureasa de *Helicobacter pylori* es un hexadímero compuesto por subunidades de 61 y 28 kDa esenciales para su actividad. La regulación de la ureasa es bastante compleja y son necesarios otros múltiples genes para una actividad íntegra.

Tras determinar la secuencia cromosómica de varias cepas de *Helicobacter pylori*, se ha definido un genoma core; las cepas comparten muchos de los genes, aunque no todos, e incluso los genes conservados presentan polimorfismos. Por tanto a pesar de ser homogéneo en características bioquímicas, a nivel genético se detecta una amplia variabilidad. Esto hace que las cepas de *Helicobacter pylori*, a través de mutaciones puntuales y la recombinación intergenómica e intragenómica, sea una de las especies mas variadas del planeta, pudiendo colonizar varias cepas al mismo individuo. [10], [12]

La principal dicotomía entre cepas de *Helicobacter pylori* es la presencia de una isla de patogenicidad *cag*, una región cromosómica que codifica CagA y una serie de genes del sistema de secreción tipo IV. [2] Actualmente sabemos que el sistema de secreción tipo IV inyecta su sustrato, la proteína CagA, en las células epiteliales del huésped. La proteína CagA interacciona con varias moléculas reguladoras que afectan a la forma de la célula y los acontecimientos del ciclo celular y la producción de citocinas. [11], [20]

Otro locus heterogéneo afecta a *vacA*, un gen conservado que codifica una proteína secretada (citotoxina vacuolizante) que interacciona con las células epiteliales. Los efectos del producto VacA sobre la formación de poros afectan a la función inmunitaria, regulando a la baja la actividad del linfocito T. [10], [12]

2.2. EPIDEMIOLOGÍA

Helicobacter pylori se ha aislado a partir de individuos en cualquier región del mundo. La elevada prevalencia e incidencia de colonización en individuos procedentes de ámbitos con unas bajas condiciones higiénicas sugiere una transmisión fecal-oral.

La prevalencia de colonización se relaciona sobre todo con la edad y la localización geográfica. En países en vías de desarrollo a los 10 años de edad más del 70% de los individuos son portadores, mientras que a los 20 años el estado de portador es prácticamente universal. Los hombres y las mujeres presentan unas tasas de colonización similares, por lo que el sexo no es un factor determinante a la hora de la colonización. [10], [12]

2.3. PATOLOGÍA Y PATOGENIA

Helicobacter pylori es capaz de sobrevivir y multiplicarse en el medio gástrico, que es hostil para el crecimiento de la mayoría de las bacterias. Las principales características que permiten a este bacilo colonizar un medio como el estómago son su microaerofilia, lo que le permite sobrevivir en el gel de moco, la forma espiral y los flagelos para la motilidad en esta capa viscosa y la actividad de la ureasa, generando iones amonio que neutralizan la acidez gástrica. [10], [12]

La bacteria sólo recubre las células epiteliales de tipo gástrico, pero no las intestinales. Las células epiteliales afectadas pueden encontrarse en el antro o el fundus gástrico o pueden ser ectópicas en duodeno o esófago. El tejido gástrico afectado casi siempre presenta un infiltrado celular. En general, la lámina propia contiene linfocitos, monocitos y células plasmáticas e incluso pueden presentarse neutrófilos y en un menor grado eosinófilos.

No se han establecido claramente los mecanismos de la lesión tisular, y pueden ser determinantes tanto factores bacterianos como del huésped. Este bacilo no invade los tejidos normalmente, por lo que se sugiere que las lesiones reflejan una respuesta a productos extracelulares o al contacto del microorganismo. El amoníaco, producido por la ureasa y por las desaminasas, puede potenciar la lesión mucosa inducida por neutrófilos. CagA y VacA, las cuales son moléculas de señalización muy importantes en el microorganismo, inducen una respuesta mediada por anticuerpos. [10], [12]

El lipopolisacárido bacteriano de *Helicobacter pylori* posee un papel insignificante en la actividad proinflamatoria. El lipopolisacárido puede expresar el antígeno Lewis de tipo II (Lewis^X, Lewis^Y), ninguno, o los dos, al igual que los antígenos de tipo I. Esto es importante ya que estos antígenos los podemos encontrar en las células epiteliales gástricas y hay pruebas de que el fenotipo Lewis del huésped condiciona la expresión Lewis de la población de *Helicobacter pylori*.

La presencia de este microorganismo en la mucosa gástrica activa las células epiteliales que producen citocinas proinflamatorias y activa los linfocitos, monocitos, y leucocitos polimorfonucleares que producen citocinas, TNF- α y otras moléculas proinflamatorias. Ya que la bacteria puede persistir décadas en el estómago, estas actividades proinflamatorias deben regularse a la baja para permitir una colonización estable. Los individuos positivos para *Helicobacter pylori* presentan diferentes poblaciones de linfocitos T en la mucosa gástrica ,

con un aumento de células T-reg y T_H17. Esto puede regular a la baja las respuestas inflamatorias locales. [10], [12]

En casi todos los pacientes con úlcera duodenal se detecta colonización por cepas que poseen CagA. Por consiguiente se asocia CagA se asocia en alto grado con enfermedad ulcerosa péptica como con cáncer gástrico. [9], [10], [12]

2.4. CONSECUENCIAS CLÍNICAS

La adquisición aguda puede cursar con náuseas, dolor abdominal superior, vómitos y otros síntomas inespecíficos los cuales remiten en una semana. Para una gran mayoría de pacientes la adquisición de la bacteria es totalmente asintomática. [10], [12]

Hoy día esta claro que la colonización por *Helicobacter pylori* persiste durante décadas en la mayor parte de los individuos. La colonización induce respuestas denominadas gastritis crónicas, proceso que afecta a la fisiología gástrica, incluida la estructura glandular, secreción ácida y procesamiento de antígenos, que, a su vez, afecta al riesgo de la enfermedad. [10], [11], [12]

En ausencia de ulceración asociada a la medicación, mas del 90 % de los pacientes con úlcera duodenal son portadores de *Helicobacter pylori*. La bacteria puede colonizar el duodeno, pero sólo recubre islas metaplásicas de epitelio de tipo gástrico. Esto se asocia con duodenitis activa, una lesión previa a la ulceración.

Los procesos de metaplasia intestinal y gastritis atrófica, asociados a la bacteria, son factores de riesgo del adenocarcinoma gástrico, por lo que se establece una relación entre la colonización por *Helicobacter pylori* y este proceso neoplásico. El mecanismo propuesto del adenocarcinoma incluye la cronicidad de las respuestas tisulares inducidas por el microorganismo, con progresión hasta una histología atrófica y, más tarde metaplásica. La alteración de la transduccion de señales y de la cinética del ciclo celular provocada por la bacteria en en las células epiteliales predispondría a este proceso neoplásico, más marcadamente en las cepas CagA+, por lo que se establece una relación entre las cepas CagA+ y un aumento de la incidencia de cáncer gástrico. [5], [10], [12], [20]

2.5. DIAGNÓSTICO

La verificación de la colonización por *Helicobacter pylori* puede efectuarse por medios invasivos como serían una endoscopia o una biopsia, o bien mediante análisis serológico, la prueba del aliento, o un análisis del antígeno fecal. Normalmente estas pruebas superan el 95% de precisión. [10], [12]

2.6. TRATAMIENTO

Los tratamientos de uso más habitual incluyen los inhibidores de la bomba de protones, como el omeprazol y lansoprazol, que se suele asociar con amoxicilina y claritromicina durante 7-10 días. También es frecuente la asociación de un IBP + Amoxicilina + Metronidazol. También podemos utilizar un tratamiento cuádruple que incluye un IBP + Metronidazol + Tetraciclina + Sal de bismuto durante 10 días. Otra opción de tratamiento sería el conocido como tratamiento secuencial que se basa en IBP + Amoxicilina durante 5 días, seguido de IBP + Claritromicina + Tinidazol durante 5 días más. [10], [12]

3-OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre *Helicobacter pylori* y la relación de sus factores de virulencia con el adenocarcinoma gástrico.

En concreto realizaremos una revisión en profundidad sobre la proteína cagA de *Helicobacter pylori*.

4-METODOLOGÍA

Se ha realizado un proceso de documentación y revisión bibliográfica a través de PubMed (motor de búsqueda de libre acceso a la base de datos MEDLINE de citaciones y resúmenes de artículos de investigación biomédica).

Además, se han consultado varios libros de Microbiología general.

5-RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La infección crónica de *Helicobacter pylori*, en concreto cepas CagA+, se ha asociado con una mayor incidencia de enfermedades como gastritis atrófica, úlceras pépticas y cáncer gástrico. Tras diversos estudios epidemiológicos y experimentales se ha establecido una relación entre la probabilidad de padecer un adenocarcinoma gástrico y los polimorfismos de la secuencia C-terminal de la proteína de *Helicobacter pylori*, CagA. [5], [6], [20]

CagA, la única oncoproteína bacteriana identificada hasta la fecha, tiene un peso molecular que oscila entre los 120 y los 145 kDa debido a los polimorfismos que sufre en la secuencia C-terminal. CagA, esta codificada en la llamada isla de patogenicidad *cag*, que también contiene al menos 30 genes que codifican el sistema de secreción tipo IV. [6]

CagA actúa como una proteína central que interacciona con una gran cantidad de proteínas del huésped, gracias a su cola C-terminal que contiene dos tipos de motivos repetitivos: el residuo Glu-Pro-Ile-Tyr-Ala (EPIYA) y el residuo de 16 aminoácidos de multimerización CagA (CM). [6] La secuencia EPIYA se encarga del reconocimiento de la secuencia de ciertas familias de Src-quinasas (SFKs) y c-Abl. [8] Al introducir en la célula huésped la proteína CagA mediante el sistema de secreción tipo IV, una serie de residuos aminoacídicos básicos en el dominio II denominados “basic patch” unen a CagA a la membrana plasmática mediante una interacción con la fosfatidilserina. [6] La interacción de “basic patch” con la fosfatidilserina orienta la cola C-terminal al interior del citoplasma dejando accesible a SFKs y c-Abl los residuos de tirosina de los motivos EPIYA. La fosforilación de la tirosina es esencial para que CagA interaccione con las proteínas que contienen dominios SH2 como la proteína pro-oncogénica SHP2, la Src quinasa o la proteína adaptadora Crk. Por otro lado, el motivo CM, se une a PAR1 (polarity-regulating kinase 1), mimetizando el sustrato de este. [1], [3], [6], [14]

Las señales pro-oncogénicas producidas por una desregulación de SHP2 causada por el motivo EPIYA, junto a la destrucción del epitelio gástrico causada por la inhibición de PAR1 mediada por CM son dos de los procesos que contribuyen a la oncogénesis gástrica mediada por CagA. [1], [6], [13], [14]

5.1. POLIMORFISMOS DE LA SECUENCIA DE EPIYA Y SU IMPLICACIÓN EN LA UNIÓN CON LA PROTEÍNA SHP2

El potencial oncogénico de CagA está relacionado con diversos subtipos geográficos, que se pueden clasificar de acuerdo a las secuencias de EPIYA en “East Asian CagA”, o en “Western CagA” encontrado en más lugares alrededor del mundo. [1], [3] Hay cuatro tipos de segmentos de EPIYA A, B, C, D. Los segmentos EPIYA-A y B sirven como sitios de unión para Csk, mientras que EPIYA-C y D son sitios de unión específicos para SH2. “Western CagA” contiene EPIYA-A y B y además el segmento EPIYA-C. Mientras que “East Asian CagA” contiene EPIYA-A, B y el segmento EPIYA-D. [1], [3], [6], [9], [14]

La proteína SHP2, con diversas funciones en la proliferación celular, morfología celular, motilidad celular, desarrollo, diferenciación, contiene dominios N-SH2 y C-SH2 seguidos de un dominio tirosina fosfatasa.

Los dominios EPIYA-C y EPIYA-D fosforilados, que mimetizan las dianas endógenas de los dominios SH2, inducen la autoinhibición de SH2, lo que induce una activación de vías pro-oncogénicas ERK MAP además de inducir una extremada elongación celular. [13] El segmento EPIYA-D, específico de “East Asian CagA”, muestra una unión mucho mas fuerte y duradera a SHP2 que EPIYA-C, presente en “Western CagA” . [9],[11], [14], [15], [17]

5.2. IMPLICACIÓN DEL POLIMORFISMO DE CM EN LA UNIÓN CON PAR1

PAR1 es una serin-treonin kinasa, de la cual podemos encontrar 4 tipos denominados con las letras a-d. PAR1, también conocido como MARK1, se encarga de fosforilar proteínas asociadas a microtúbulos (MAPs) como MAP2, MAP4, liberándolas de los microtúbulos y así desestabilizando el sistema microtubular del citoesqueleto. [6], [14]

PAR1b es la isoforma primaria expresada en las células epiteliales humanas y juega un papel fundamental en el mantenimiento de la polaridad basal-apical. La inhibición de PAR1b mediada por CagA resulta en una pérdida de la polaridad celular, disrupciones en las uniones e induce una morfología anormal que se asemeja a células mesenquimales. [9], [14], [17]

La secuencia de 16 aminoácidos del dominio CM inhibe la actividad kinasa de PAR1b por unión directa al centro activo de PAR1b, mimetizando sus sustratos. Las variantes “Western CagA” puede contener varias copias de la secuencia de CM, al contrario que las variantes “East Asian CagA” que sólo posee un dominio CM. En contraste, según estudios cuantitativos, la unión de las variantes “East Asian CagA” es tan fuerte como la de las variantes “Western CagA” con dos motivos CM. [6], [11], [14], [15]

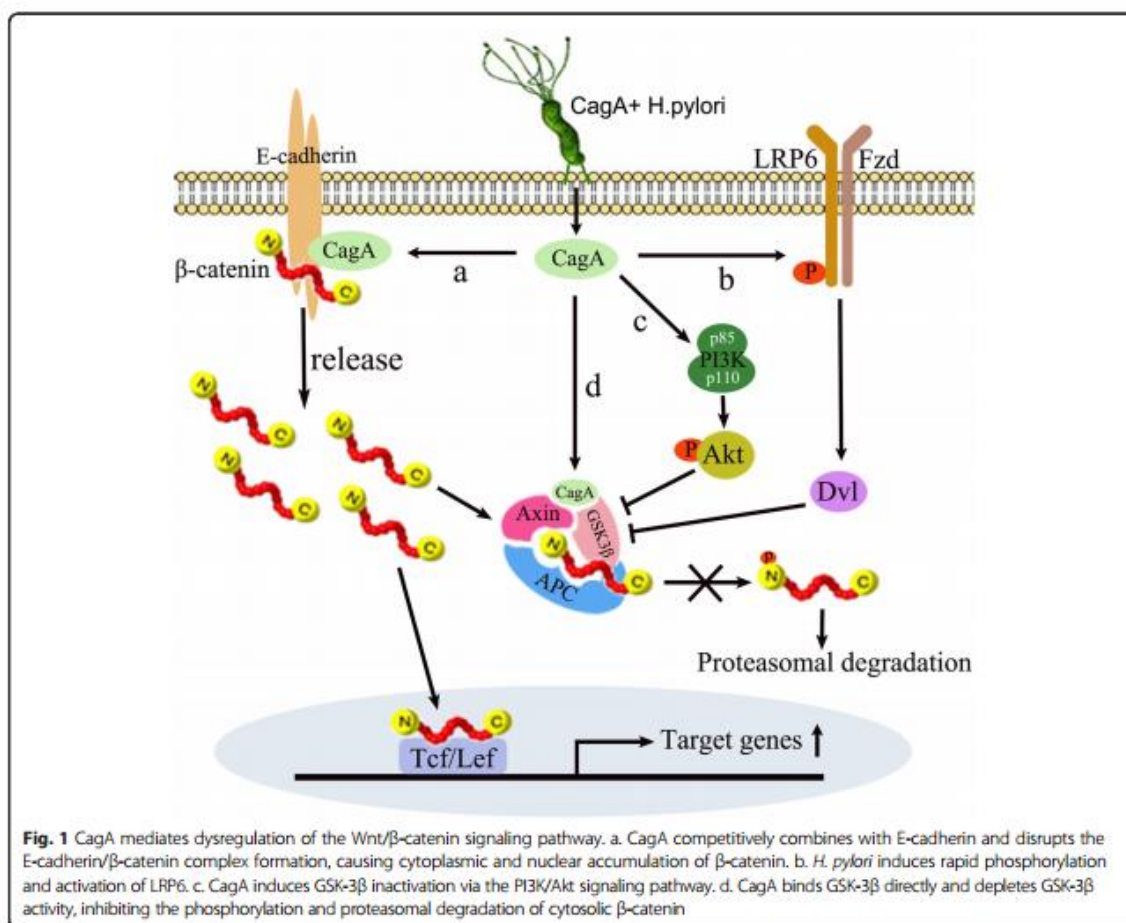
Tras los resultados de diversos estudios, se sugiere que los individuos infectados con *Helicobacter pylori* que expresa gran número de motivos CM, tienen un riesgo muy superior de padecer daños severos en la mucosa estomacal, que puede evolucionar a procesos neoplásicos. [11], [14]

5.3. DESREGULACIÓN DE LA VÍA Wnt/ β -CATENIN MEDIADA POR CagA

La vía Wnt/ β -catenin se encarga de regular el desarrollo embrionario y la homeostasis en tejidos adultos. Una señal aberrante en esta vía juega un papel esencial en la tumorigénesis. En presencia de ligandos de Wnt, β -catenin no se encuentra fosforilada, por lo

que es estabilizada y acumulada en el citoplasma, y de ahí es translocada al núcleo. En el núcleo β -catenin interacciona con el factor TCF que induce la transcripción de genes relacionados con el desarrollo embrionario. [7], [20], [21]

La desregulación de la vía esta ampliamente implicada en varios tipos de cáncer gastrointestinal, como el cáncer gástrico o el colorrectal. La mutación de componentes de la vía, inhibición de los antagonistas o cruce con otras vías da lugar a una desregulación de esta vía. [11] Ciertos estudios muestran que cepas CagA+ de *Helicobacter pylori* alteran la localización de β -catenin incrementando la acumulación en el núcleo, por lo que la vía se encuentra activada. [20] Para que se de esta translocación y la activación de la vía, es necesario que se encuentre la región EPIYA, aunque en este caso es independiente de la fosforilación. En condiciones fisiológicas β -catenin se une a E-cadherin en el citoplasma. En una infección por *Helicobacter pylori* CagA+, CagA compite en la unión con E-cadherin causando la acumulación citoplasmática y nuclear de E-cadherin. [7], [20], [21]



[20]

5.4. ACTIVACIÓN DE LA VÍA PI3/Akt MEDIADA POR CagA

PI3K, que está envuelta en la tumorigénesis, es un heterodímero que se compone de una subunidad p85 reguladora, y de una subunidad p110 de actividad catalítica. La principal función de este enzima es fosforilar el fosfatidilinositol y convertirlo en fosfatidilinositol trifosfato (PIP3). PIP3 interacciona con el dominio PH de Akt fosforilándola. Esta fosforilación activa Akt, que activa o inactiva cascadas tirosin-kinasa dependientes. GSK-3 β , NF- κ B y mTor son ejemplos de proteínas diana de la cascada de señales de la vía PI3/Akt. [20]

La vía PI3/Akt está sobreactivada en diversos tipos de cáncer, incluido el gástrico, y la infección por *Helicobacter pylori* CagA⁺ está estrechamente relacionada. La activación de esta vía es responsable de la activación de ciertos factores de crecimiento como el factor de crecimiento epidérmico o el factor de crecimiento del hepatocito. [11], [20]

Helicobacter pylori activa EGFR en las etapas tempranas de la infección, pero lo inactiva en la infección prolongada reduciendo la fosforilación de los residuos de tirosina de EGFR lo que le ayuda en la infección prolongada. Por tanto no está totalmente claro el papel de EGFR y *Helicobacter pylori* en la tumorigénesis. [20]

NF- κ B, que también pertenece a la vía PI3/Akt, es un regulador fundamental de diversos procesos celulares como la inflamación, la respuesta inmune y la tumorigénesis. NF- κ B es un heterodímero formado por una subunidad p65 y otra subunidad p50 que forma un complejo con inhibidores citoplásmicos como I κ B. [22] PI3/Akt puede activar I κ B kinasa, que fosforila I κ B liberando a NF- κ B del complejo. Entonces NF- κ B se transloca al núcleo y la fosforilación de la unidad p65 juega un papel fundamental en la respuesta transcripcional mediada por NF- κ B. En ciertos estudios se afirma que CagA puede activar NF- κ B ocasionando una liberación de IL-8. Esta liberación de IL-8 inducida por CagA ocurre por la activación de la vía MEK/ERK. [11], [18], [20], [22]

Aunque no están claros todos los mecanismos por los que interfiere *Helicobacter pylori* en la vía PIP3/Akt, podemos afirmar que activa esta vía a través de diferentes moléculas y mecanismos, manteniendo la desregulación de esta vía.

5.5. PAPEL DE CagA EN OTRAS VIAS DE SEÑALIZACIÓN ONCOGÉNICAS

La vía de señalización Hedgehog (Hh) juega un papel fundamental en el desarrollo embrionario, homeostasis de tejidos adultos y tumorigénesis. La infección por *Helicobacter pylori* induce la sobreexpresión de Shh, que activa la vía Hh en células de cáncer gástrico. La sobreexpresión de Shh es CagA-dependiente y esta mediada por NF-κB. [11], [20]

La vía c-Jun NH2-terminal kinasa (JNK) está involucrada en diferentes funciones supresoras de tumores y pro-oncogénicas. La infección por *Helicobacter pylori* activa la vía JNK, y CagA es un importante mediador de la activación de esta vía de señalización durante la infección. La apoptosis mediada por JNK es un mecanismo efectivo para limitar los efectos patogénicos y proteger el epitelio gástrico durante la infección temprana. En la infección persistente, y junto a la presencia de otros factores, se observa una acumulación de mutaciones. Tras la adquisición de una mutación oncogénica, la señal de la vía JNK mediada por CagA promueve la progresión tumoral. [11], [20]

La desregulación de la vía Janus kinasa (JAK)/ transductores y activadores de la transcripción 3 (STAT3) se observa en una gran variedad de procesos neoplásicos, incluido el cáncer gástrico, y se correlaciona con una mayor progresión tumoral y peor pronóstico. En un estudio se halló que la activación de STAT3 está incrementada en tejido infectado por cepas CagA+ de *Helicobacter pylori*. [15] En este estudio, STAT3 es activado por una vía autocrina mediada por la IL-6, la cual se halló que se encuentra incrementada tras la infección por *Helicobacter pylori*. En células epiteliales infectadas con *Helicobacter pylori*, la fosforilación de la tirosina de STAT3, su traslocación al núcleo y la actividad transcripcional son dependientes de la defosforilación de CagA. Aunque la activación de STAT3 mediada por CagA requiere IL-6 y el receptor gp130, la activación autocrina mediada por IL-6 e IL-11 no necesita esta vía. Son necesarios más estudios para elucidar el mecanismo exacto por el cual interaccionan CagA y estos receptores pero si hay evidencias de diversos mecanismos mediados por CagA, como por ejemplo la activación de STAT3 por esta vía manipula la inmunidad del huésped facilitando que *Helicobacter pylori* evada la respuesta inmune. Algunos estudios indican que *Helicobacter pylori* promueve el desarrollo de células dendríticas tolerantes a la infección. [11], [15], [20]

La regulación de las diferentes cascadas enzimáticas esta influenciada por el estado de fosforilación de CagA, mientras que CagA fosforilado tiene preferencia por la unión a la proteína SHP2 y la activación de la vía ERK/MAPK, CagA defosforilado tiene preferencia por la activación de la vía JAK/STAT3, aunque ambos estados pueden darse a la vez dándose modificaciones en ambas vías. [20]

Helicobacter pylori estimula la secreción de IL-22 por parte de células mononucleares y linfocitos T CD-4+, la cual induce la secreción por parte de las células epiteliales gástricas de diversos tipos de proteínas antimicrobianas. Por otro lado, IL-22 está implicada en la tumorigénesis y la progresión del tumor gracias a la activación de STAT3. [15], [20]

5.6. CagA DISMINUYE LAS VÍAS SUPRESORAS DE TUMORES

La tumorigénesis está considerada como una patología de origen multifactorial. La activación de oncogenes y la inactivación de genes supresores de tumores son dos de los pilares fundamentales en los que se basan gran variedad de procesos neoplásicos. [20]

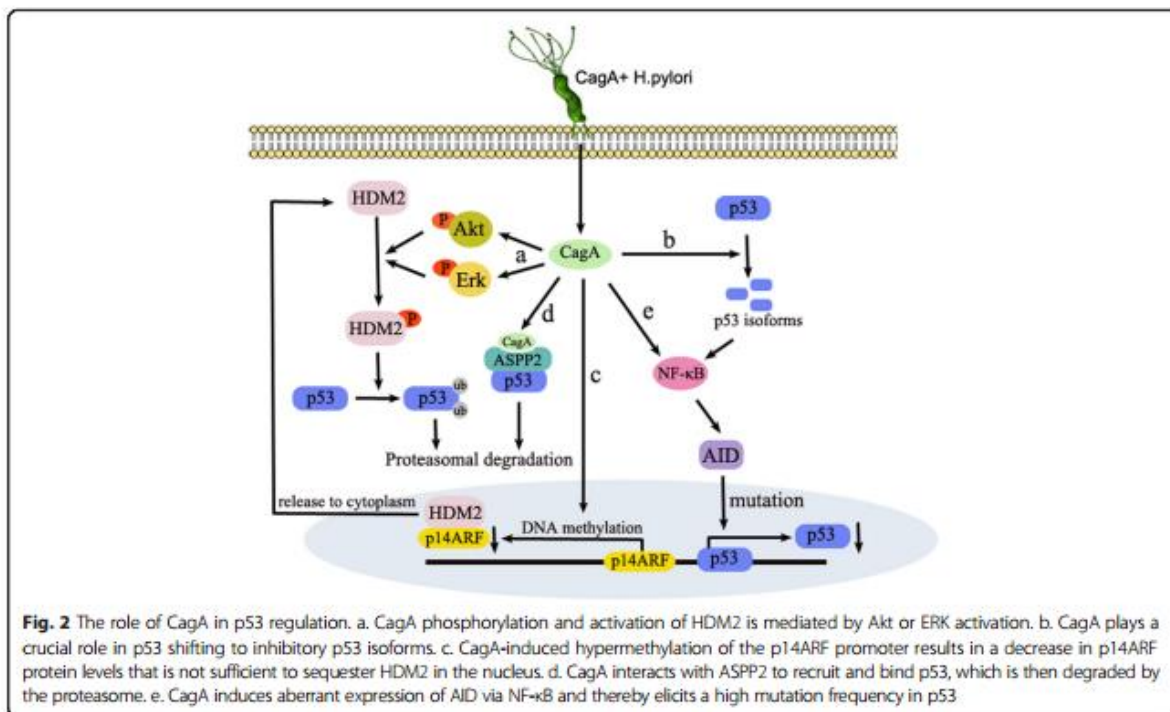
Además de jugar un papel importante en la activación de diversos oncogenes, por modificaciones en distintas vías de señalización, *Helicobacter pylori* actúa también a nivel de los genes supresores de tumores.

p53 es uno de los pilares en la supresión de tumores, y la inactivación de p53 es un paso crítico en la tumorigénesis y la progresión tumoral. [20] Algunos estudios mostraban que los niveles de p53 aumentaban en la mucosa gástrica tras la infección por *Helicobacter pylori*, pero decrecía rápidamente tras el incremento inicial. Este incremento inicial se debe al estrés celular sufrido tras la infección y a al daño en el ADN producido por la inflamación. Mientras que la disminución de p53 se debe a la fosforilación de HDM2 mediada por CagA, la cual induce la degradación de p53. Esta fosforilación está mediada por la activación de Akt o ERK. [11], [20], [22]

p14ARF es un supresor de tumores que inhibe la degradación proteosomal de p53 mediante el secuestro de HDM2. La hipermetilación del promotor de p14ARF inducida por CagA resulta en una disminución de los niveles de la proteína p14ARF que no es suficiente para inhibir la actividad de HDM2, facilitando su acción y dándose así una degradación de p53. [19], [22]

La proteína estimulante de apoptosis ASPP2, es conocida como proteína de unión de p53 y la cual actúa también como supresor de tumores. Tras la infección con *Helicobacter pylori*, CagA muestra la habilidad de interactuar con ASPP2 formando un complejo.

Después de esta interacción, ASPP2 recluta y se une a p53, la cual es degradada por el proteosoma. Se ha confirmado que la degradación de p53 es consecuencia del reclutamiento y desregulación de ASPP2 mediada por CagA. [11], [20]



[20]

p53 es inactivada en el 40-50% de los casos de cáncer gástrico debido a mutaciones. Los individuos infectados con *Helicobacter pylori* muestran una probabilidad más alta de sufrir mutaciones en p53. Esto debe a la activación de la citidina deaminasa, el cual es un enzima mutador de DNA y RNA. Las cepas CagA+ de *Helicobacter pylori* inducen la expresión aberrante de citidina deaminasa en el epitelio gástrico mediante la activación de la vía NF-κB. Además, la expresión de citidina deaminasa en la mucosa gástrica se encuentra aumentada durante la infección con *Helicobacter pylori* y disminuye tras su erradicación. [5], [20]

RUNX3, es otro supresor de tumores similar a p53. La infección con cepas CagA + de *Helicobacter pylori* se asocia con la inactivación de RUNX3 en las lesiones gástricas. CagA inhibe la expresión de RUNX3 por la vía ERK/MAPK, también mediante la metilación del promotor de RUNX3, o fijando a RUNX3 para su degradación por el proteosoma. [19], [22]

Mediante el estudio de muestras de carcinomas gástricos, se observó la hipermetilación del promotor del supresor de tumores Foxd3 mediada por CagA afecta al pronóstico de los pacientes con cáncer gástrico. [20]

La infección con *Helicobacter pylori* causa una respuesta inflamatoria en la mucosa gástrica, resultante en una sobreproducción de IL-1 β y de óxido nítrico (NO). de IL-1 β y NO tienen un papel importante en la metilación mediada por *Helicobacter pylori* siendo fundamentales para que desempeñe este mecanismo. [11], [20]

En general, CagA es capaz de disminuir los niveles de proteínas supresoras de tumores o de inhibir la actividad de las vías supresoras de tumores mediante una gran variedad de mecanismos.

5.7. INDUCCIÓN DE ESPERMINA OXIDASA MEDIADA POR CagA

La espermina es una poliamina sintetizada en la ruta de la arginasa-ornitina descarboxilasa, la cual es metabolizada en acetilespermina. Pero puede seguir otra ruta oxidativa mediante la espermina oxidasa (SMO). Este es un enzima FAD-dependiente que da como productos espermidina, 3-aminopropanal y H₂O₂. [16] La expresión de SMO está regulada predominantemente a nivel transcripcional, y su expresión se ve aumentada gracias a la activación de un promotor. CagA aumenta la expresión de mRNA de SMO, la actividad de su promotor y la actividad del enzima. [16]

Todos estos procesos resultan en un aumento de la actividad de SMO y por tanto un aumento de la concentración de H₂O₂ lo que media un aumento de la apoptosis en estas células. Una modificación en el balance de apoptosis-supervivencia de las células epiteliales es un pilar fundamental en el desarrollo de cáncer gástrico. [4], [16]

6-CONCLUSIONES

Cómo farmacéuticos que somos es importante conocer la implicación de los diferentes microorganismos en diversas patologías que no se relacionan directamente al patógeno, pero en las que juegan un papel fundamental a la hora de desarrollar o no la enfermedad.

Este es el caso del cáncer gástrico y *Helicobacter pylori*, que tras una revisión bibliográfica intensiva se puede establecer una clara relación entre la incidencia de esta patología y la presencia de la proteína CagA de este microorganismo.

Las cepas de *Helicobacter pylori* CagA + han demostrado ser muy importante a la hora de desarrollar cáncer gástrico. Incluso dentro de las cepas CagA+ podemos encontrar diferencias a la hora de los polimorfismos de EPIYA en relación a su preferencia con el cáncer gástrico.

La relación entre la infección por *Helicobacter pylori* CagA+ y el cáncer gástrico sigue una gran variedad de mecanismos. Esto es debido a su interferencia en rutas como ERK/MAPK, JAK/STAT por todos los mecanismos anteriormente explicados. La unión a proteínas de sus dominios EPIYA y CM juega un papel fundamental en la regulación de estas vías como se ha demostrado que tras la unión a SHP2 y PAR1 inducen aberraciones en la morfología celular. También se ha estudiado su relación en las vías supresoras de tumores, en las que ya sea por inhibición de la proteína, disminución de su síntesis, aumento de su degradación, cambia la concentración de estas moléculas disminuyendo así el balance de moléculas supresoras de tumores.

El desequilibrio provocado por el aumento de oncogenes o de vías pro-oncogénicas sumado a la disminución provocada en las vías supresoras de tumores ofrece razones más que suficientes para establecer una relación entre el cáncer gástrico y *Helicobacter pylori*.

Por tanto queda clara la relación entre la infección crónica por cepas de *Helicobacter pylori* CagA+, y el cáncer gástrico, por lo que en mi opinión, a pesar de ser una infección que en la mayoría de los casos no reviste gravedad, la principal recomendación es tratar la infección para evitar el desarrollo de neoplasias y otras patologías como úlceras.

7-BIBLIOGRAFIA

1. Ahire D, Alston T, Raffaniello R. Variations in the multimerization region of the *Helicobacter pylori* cytotoxin CagA affect virulence. *Oncol Lett.* 2017 Mar;13(3):1444-1450.
2. Backert S, Tegtmeyer N. Type IV Secretion and Signal Transduction of *Helicobacter pylori* CagA through Interactions with Host Cell Receptors. *Toxins* (Basel). 2017 Mar 24;9(4). pii: E115
3. Bernardini G, Figura N, Ponzetto A, Marzocchi B, Santucci A. Application of proteomics to the study of *Helicobacter pylori* and implications for the clinic. *Expert Rev Proteomics.* 2017 May 26:1-14.

4. Butcher LD, den Hartog G, Ernst PB, Crowe SE. Oxidative Stress Resulting From *Helicobacter pylori* Infection Contributes to Gastric Carcinogenesis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2017 Feb 20;3(3):316-322.
5. Chen SY, Zhang RG, Duan GC. Pathogenic mechanism of the oncoprotein CagA in *H. pylori* induced gastric cancer (review). *Oncology reports* 2016 dec; 36 (6): 3087-3094
6. Hiroko Nishikawa & Masanori Hatakeyama. Sequence polymorphism and intrinsic structural disorder as related to pathobiological performance of the *Helicobacter pylori* CagA oncoprotein. *Toxins* 2017,9,136.
7. Kang DW, Yang ES, Noh YN, Hwang WC, Jo SY, Suh YA. MicroRNA-320a and microRNA-4496 attenuate *Helicobacter pylori* cytotoxin-associated gene A (CagA)-induced cancer-initiating potential and chemoresistance by targeting β -catenin and ATP-binding cassette, subfamily G, member 2. *J Pathol*. 2017 Apr;241(5):614-625.
8. Krisch LM, Posselt G, Hammerl P, Wessler S. CagA Phosphorylation in *Helicobacter pylori*-Infected B Cells Is Mediated by the Nonreceptor Tyrosine Kinases of the Src and Abl Families. *Infect Immun*. 2016 Aug 19;84(9):2671-80.
9. Li Q, Liu J, Gong Y, Yuan Y. Association of CagA EPIYA-D or EPIYA-C phosphorylation sites with peptic ulcer and gastric cancer risks: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Apr;96(17):e6620
10. Mandell, Douglas y Bennet. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. Volumen II. Séptima edición. Elsevier España. 2011.
11. Masanori Hatakeyama. *Helicobacter pylori* CagA and gastric cancer: a paradigm for hit-and-run carcinogenesis. *Cell host & microbe* 15, march 12, 2014.
12. Murray, Rosenthal & Pfaller. Microbiología médica. Octava edición. Elsevier España. 2017.
13. Nagase L, Hayashi T, Senda T, Hatakeyama M. Dramatic increase in SHP2 binding activity of *Helicobacter pylori* Western CagA by EPIYA-C duplication: its implications in gastric carcinogenesis. *Sci Rep*. 2015 Oct 28;5:15749.
14. Nishikawa H, Hayashi T, Arisaka F, Senda T, Hatayekama M. Impact of structural polymorphism for the *Helicobacter pylori* CagA oncoprotein on binding to polarity-regulating kinase PAR1b. *Sci Rep*. 2016 Jul 22;6:30031.

15. Rocha GA, Rocha AM, Gomes AD, Faria CL Jr, Melo FF, Batista SA et al. STAT3 polymorphism and *Helicobacter pylori* CagA strains with higher number of EPIYA-C segments independently increase the risk of gastric cancer. *BMC Cancer*. 2015 Jul 19;15:528.
16. Rupesh Chaturvedi, Thibaut de Sablet, Richard M Peek Jr & Keith T.Wilson. Spermine oxidase, a poliamine catabolic enzyme that links *Helicobacter pylori* CagA and gastric cancer risk. *Gut microbes*. 2012 Jan 1; 3 (1): 48-56
17. Sougleri IS, Papadakos KS, Zadik MP, Mavri-Vavagianni M, Mentis AF, Sgouras DN. *Helicobacter pylori* CagA protein induces factors involved in the epithelial to mesenchymal transition (EMT) in infected gastric epithelial cells in an EPIYA-phosphorylation-dependent manner. *FEBS J*. 2016 Jan;283(2):206-20.
18. Wiedemann T, Hofbaur S, Loell E, Rieder G. A C-Terminal Coiled-Coil Region of CagL is Responsible for *Helicobacter Pylori*-Induced Il-8 Expression. *Eur J Microbiol Immunol (Bp)*. 2016 Jul 19;6(3):186-196
19. Xie Y, Zhou JJ, Zhao Y, Zhang T, Mei LZ. H. pylori modifies methylation of global genomic DNA and the gastrin gene promoter in gastric mucosal cells and gastric cancer cells. *Microb Pathog*. 2017 May 3;108:129-136
20. Xin Yong, Bo Tang, Bo-Sheng Li, Rui Xie, Chang-Jiang Hu, Gang-Luo et al. *Helicobacter pylori* virulence factor CagA promotes tumorigenesis of gastric cancer via multiple signaling pathways. Yong et al. *Cell communication and signalling* 2015 13:30
21. Yong X, Tang B, Xiao YF, Xie R, Qin Y, Luo G et al. *Helicobacter pylori* upregulates Nanog and Oct4 via Wnt/ β -catenin signaling pathway to promote cancer stem cell-like properties in human gastric cancer. *Cancer Lett*. 2016 May 1;374(2):292-303.
22. Zhang BG, Hu L, Zang MD, Wang HX, Zhao W, Li JF et al. *Helicobacter pylori* CagA induces tumor suppressor gene hypermethylation by upregulating DNMT1 via AKT-NF κ B pathway in gastric cancer development. *Oncotarget*. 2016 Mar 1;7(9):9788-800